



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 13 978 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 199 13 978.4
㉑ Anmeldetag: 18. 3. 1999
㉒ Offenlegungstag: 28. 9. 2000

㉓ Int. Cl.⁷:
A 61 M 29/00
A 61 L 29/04
A 61 M 36/04
A 61 F 2/04
A 61 L 27/00

DE 199 13 978 A 1

㉔ Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

㉕ Erfinder:
Krause, Werner, Prof., 13505 Berlin, DE

㉖ **Entgegenhaltungen:**

DE	197 07 642 A1
DE	195 08 805 A1
DE	44 18 336 A1
DE	43 33 836 A1
DE	42 22 380 A1
US	53 44 425
EP	05 87 197 A1
EP	01 83 372 A1
WO	98 39 055 A1
WO	98 34 668 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉗ **Asymmetrische Stents, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe**

㉘ Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Gefäßimplanta-
te und beschreibt asymmetrische Stents, Verfahren zu ih-
rer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenosepro-
phylaxe.

DE 199 13 978 A 1

Beschreibung

Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Gefäßimplantate und beschreibt asymmetrische Stents, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe. 5

Stand der Technik

Stents sind Stand der Technik (Psyhyrembel, Klinisches Wörterbuch 257. Auflage, Verlag W. de Gruyter). Stents sind Endoprothesen, die die Offenhaltung gangartiger Strukturen in Körpern von Menschen oder Tieren ermöglichen (z. B. Gefäß-, Ösophagus-, Trachea-, Gallengangs- tent). Sie werden als palliative Maßnahme bei Verengungen durch Verschuß (z. B. Atherosklerose) oder Druck von außen (z. B. bei Tumoren) verwendet. Stents werden in der Regel aus Edelstahl- oder Nickel-/Titan-Legierungen (Nitinol) hergestellt und sind regelmäßig geformt, d. h. sie bestehen aus sich ständig wiederholenden gleichartigen Bausteinen. Dies bedeutet, daß sie eine hohe Symmetrie aufweisen. Sie sind z. B. spiegelsymmetrisch bezüglich einer durch die Stentmitte senkrecht zur Stentachse gedachten Spiegelebene (C_{2v} -Symmetrie) und/oder symmetrisch zu einer in der Stentachse verlaufenden Spiegelebene, die zudem noch beliebig rotiert werden kann ($D_{\infty h}$ -Symmetrie). Außerdem können sie punktsymmetrisch bezüglich des Stentmittelpunkts sein. Die Punktsymmetrie kann zusätzlich zur Spiegelsymmetrie auftreten oder das einzige Symmetrieelement sein.

Stents sind beschrieben und werden klinisch nach gefäßchirurgischen oder interventionell radiologischen Eingriffen (z. B. Ballonangioplastie) zur Restenoseprophylaxe getestet. Sie sind gleichmäßig, d. h. homogen oder an allen Stellen des Stents gleichartig, mit einem Polymer beschichtet, das den Wirkstoff gleichmäßig verteilt enthält.

Wirkstoffenthaltende oder wirkstofffreisetzende Stents enthalten in der Regel in eine Polymerschicht eingearbeitete Wirkstoffe, z. B. Arzneimittel, die entweder direkt von der Oberfläche aus wirken oder die allmählich freigesetzt werden können und die Restenose verhindern sollen. Die Beschichtung der Stents erfolgt auf gleichförmige Art und Weise. Dies bedeutet, daß die Stents an allen Stellen gleichmäßig und mit gleicher Geschwindigkeit den Wirkstoff freigeben oder in der Oberfläche zur Wirkung bereithalten.

Diese Gleichmäßigkeit bzw. hohe Symmetrie des Stentgrundkörpers oder seiner Beschichtung entspricht jedoch nicht den physiologischen Gegebenheiten seines Einsatzgebietes. Stents werden bevorzugt in Körperhöhlen, vor allem in Blutgefäße implantiert, die dadurch charakterisiert sind, daß sie eine Vorzugsrichtung aufweisen, z. B. die Richtung, in der das Blut oder die Galle fließt (Gefäßstents bzw. TIPS-Implantate) oder die Strömungsrichtung von Nahrung (Implantation in die Speiseröhre). Diesen Vektoreigenschaften des Einsatzgebietes werden die herkömmlichen Stents nicht gerecht. Den Vektoreigenschaften soll nun durch die neue Form und/oder Beschichtung Rechnung getragen werden, um die Stents dadurch effektiver, besser verträglich und – im Falle der Gefäßstents – mit weniger Neigung zur Restenose zu versehen.

Im nachfolgenden werden alle Stents, die in ihrer Form und/oder Beschichtung abweichen von der oben beschriebenen hochsymmetrischen Form herkömmlicher Stents mit C_{2v} -Symmetrie, $D_{\infty h}$ -Symmetrie und/oder Punktsymmetrie bzw. mit sich ständig wiederholenden lokalen Symmetriebausteinen (vgl. **Abb. 1**) als "unsymmetrische Stents" oder "asymmetrische Stents" bezeichnet. Derartige Stents sind bisher nicht beschrieben worden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, Stents

zur Verfügung zu stellen, die effektiver und besser verträglich sind als herkömmliche Stents. Diese Aufgabe wird durch die nachfolgend beschriebenen Stents gelöst, wie sie in den Patentansprüchen gekennzeichnet sind.

Beschreibung der Erfindung

Die oben geschilderte Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die Stents nicht mehr wie bisher völlig symmetrisch sind, sondern von dieser Symmetrie abweichende Eigenschaften aufweisen. Dies wird dadurch erreicht, daß die Form und/oder die Eigenschaften der Stents, z. B. ihrer Oberfläche, asymmetrisch ist bzw. im Vergleich zu den herkömmlichen Stents ein reduziertes Maß an Symmetrie aufweisen. Eine Ausprägung dieser Eigenschaften ist beispielhaft das Vorliegen von Vektoreigenschaften bezüglich der Form der Stents. Alternativ – oder zusätzlich – kann auch die Oberfläche (hoch symmetrischer oder asymmetrischer) Stents dergestalt modifiziert werden, daß sie nicht für alle Punkte der Oberfläche identisch ist, d. h. eine mögliche aber nicht unbedingt notwendige Oberflächenmodifizierung ist nicht hoch symmetrisch sondern asymmetrisch bzw. weniger symmetrisch auf dem Stent verteilt. Symmetrisch bedeutet in diesem Zusammenhang, daß sich geometrische Anordnungen, z. B. der Stentstreben oder einer möglichen Beschichtung, auf regelmäßige Art und Weise beständig wiederholen. Asymmetrisch bedeutet, daß die regelmäßige Anordnung geometrischer Anordnungen und/oder Beschichtungen und/oder Konzentrationen und/oder der Freigaberraten von Wirkstoffen oder modifizierender Agentien nicht mehr vorliegt. Beispielhaft sind herkömmliche Stents symmetrisch bezüglich einer Spiegelebene, die senkrecht zur Stentachse verläuft. Bei einer besonderen Ausprägung der neuen Stents ist die Symmetrie bezüglich einer Spiegelebene senkrecht zur Stentachse nicht mehr gegeben. Dies kann entweder bedeuten, daß sich der Stent von einem Ende zum anderen verjüngt und/oder daß sich die Form oder Anordnung von Bauteilen, z. B. der Verstrebungen, vom einen zum anderen Ende verändert, in einer besonderen Ausprägung kann auch nur die regelmäßige Wiederholung von Anordnungen durch eine unregelmäßige Anordnung ersetzt sein.

Weiter ist auch denkbar, daß die Form der Stents fraktale Geometrie aufweist oder die Oberfläche der Stents fraktale Eigenschaften aufweisen.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung besteht somit in dieser Ausprägung aus einem Stentgrundkörper, der im Vergleich zu den bisher verfügbaren Stents eine modifizierte oder reduzierte Symmetrie aufweist und/oder dessen Oberfläche nicht in allen Flächenelementen identisch ist, indem z. B. die Beschichtung mit einem Polymer an verschiedenen Stellen des Polymers unterschiedlich ist oder die lokale Konzentration eines eingearbeiteten oder freigesetzten Wirkstoffs, z. B. eines Arzneimittels, an verschiedenen Stellen des Stents nicht gleich ist.

Die Form der neuen Stents kann beliebig variiert werden, einzige Bedingung ist, daß sie im Vergleich zu den herkömmlichen Stents eine modifizierte bzw. reduzierte Symmetrie, bevorzugt eine gerichtete (Vektor-)Symmetrie aufweisen. Die Abweichung von der Symmetrie bisher üblicher Stents ist auf mehrere Arten möglich. Zum einen ist die Abweichung durchführbar durch Modifikation bezüglich einer Symmetrieebene, die beispielhaft senkrecht zur Stentachse verläuft. Es ist aber auch möglich, die Symmetrie bezüglich einer Ebene zu modifizieren, die in der Stentachse verläuft. Beide Möglichkeiten sind beispielhaft in **Abb. 2** im Vergleich zu einem herkömmlichen symmetrischen Stent dargestellt. Die Herstellung der neuen Stents kann auf dieselbe

Art und Weise wie für die jetzt gebräuchlichen Stents erfolgen. Denkbar ist die Herstellung aus einzelnen Drähten, die ineinander verflochten werden, wie dies für den Strecker-Stent durchgeführt wird. Alternativ können die Stents auch rechnergesteuert aus einem Rohr ausgeschnitten werden, z. B. mittels Lasertechnik. Beispiele für die neuen Stents sind in vielfältiger Weise durch Modifikation von Symmetrieebenen und/oder Modifizierung oder Entfernung einzelner Symmetrieelemente der jetzigen symmetrischen Stents möglich. Einige Beispiele sind in **Abb. 3** dargestellt.

Eine weitere Ausprägung der Erfindung beruht darauf, die Oberfläche von symmetrischen Stents asymmetrisch zu modifizieren. Dies bedeutet, daß es Bereiche auf den Stents gibt, die sich von anderen Bereichen hinsichtlich ihrer Oberfläche unterscheiden. Diese Unterscheidung bezieht sich jedoch nicht auf jeden einzelnen Punkt des Stents sondern auf Bereiche gleicher Symmetrie, wie sie zwangsläufig durch den Aufbau des Stents aus Verstrebungen gegeben sind.

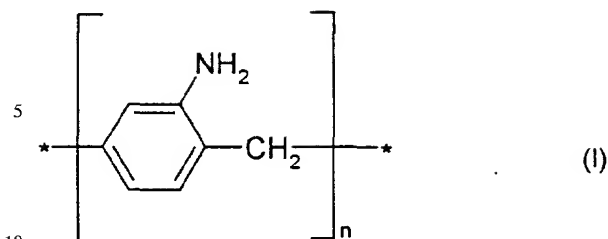
Die Oberfläche der Stents kann optional von der einer normalen Metalloberfläche durch Modifizierung oder Beschichtung abweichen. Dabei kann die Beschichtung entweder gleichförmig, d. h. an allen Punkten der Oberfläche gleichartig bzw. gleichmäßig sein, wenn es sich um asymmetrische Stentgrundkörper handelt, oder – bei symmetrischen Stents, wie sie herkömmlich in Gebrauch sind, – muß dann die Beschichtung bzw. Oberflächenmodifizierung asymmetrisch bzw. weniger symmetrisch oder gerichtet sein. Möglich ist auch die Kombination asymmetrischer Stentgrundkörper + asymmetrische Oberflächenmodifizierung.

Für oberflächenmodifizierte Stents können als Grundkörper die handelsüblichen Gefäßimplantate verwendet werden, z. B. ein Wiktor-Stent, ein Strecker-Stent, ein Nitinol-Stent oder ein Palmaz-Schatz Stent. Der Stentgrundkörper kann metallisch oder aus einem Polymer hergestellt sein.

Die Oberfläche kann mit einem Polymer beschichtet sein, das Wirkstoffe freigegeben, selbst einen Wirkstoff darstellen oder an seiner äußeren Schicht gebunden enthalten kann. Bei den Wirkstoffen kann es sich auch um Arzneimittel oder um radioaktive Substanzen oder Metalle handeln. Ebenso können die radioaktiven Substanzen oder Metalle auch direkt auf den Stent aufgebracht werden, ohne zusätzliches Polymer. Entscheidendes Unterscheidungsmerkmal zu allen bisher gebräuchlichen Stents ist jedoch die nicht an allen Punkten identische Beschaffenheit der Oberfläche bzw. nicht in allen Punkten der Oberfläche gleiche Konzentration von Wirkstoffen und/oder Freigaberate von Wirkstoffen.

Als Trägerpolymere kommen alle bisher für die Beschichtung von Stents beschriebenen Polymere, beispielsweise Polyurethane, Polylactide, Polyglycolide sowie Copolymere in Betracht, in die Wirkstoffe eingebettet sein können. Es können aber auch modifizierte Polyurethane in Betracht kommen, die derivatisierbare Gruppen tragen, an die der oder die Wirkstoffe kovalent gebunden sein können. Als Polymere sind daher möglich z. B. Polyethylenglycole, Polysaccharide, Cyclodextrine oder Polyaminopolycarbonsäuren, die als derivatisierbare Gruppen Amino-, Hydroxyl-, Carboxyl-, Carbonyl-, Thiol-, Thiocarboxyl- oder andere Funktionen, die umgesetzt werden können, enthalten.

Es sind aber auch Polymere auf der Basis von funktionalisierten Poly-p-xylylenen wie z. B. Polyamino-p-xylylen (Formel I) vorteilhaft als Trägerpolymere einsetzbar.



Weiter können folgende Polymere als Trägerpolymere verwendet werden:

Polyorganosilane, Poly-N-vinylpyrrolidon, Polymethylmethacrylat, Polyhydroxymethylmethacrylat, Copolymere aus N-Vinylpyrrolidon und Hydroxymethylmethacrylat, Polyamide, Polyacrylamid, Polyethylen, Polyethylenoxid, Polyester, Polypropylenoxid, PVC oder PVC-Derivate, Polyvinylactam, Polyethylenterephthalat, Polysulfon oder Polysulfonat.

Die erfindungsgemäßen Stents können beispielhaft folgendermaßen hergestellt werden:

1. Ein Metallstent, z. B. ein Streckerstent, wird aus einzelnen Drähten hergestellt, wie dies dem Fachmann bekannt ist. Im Unterschied zum bisherigen Vorgehen wird der Stent jedoch nicht mehr in einem sich symmetrisch wiederholenden Muster an Verbindungsstellen hergestellt sondern mit abwechselnden Mustern.

2. Aus einem Edelstahlrohr wird mittels Lasertechnik in der herkömmlichen und dem Fachmann vertrauten Weise ein Stent geschnitten. Die neue Form unterscheidet sich von der bisherigen durch ihre Nicht-Symmetrie bezüglich einer Spiegelebene, die senkrecht zur Stentebene verläuft. Dies bedeutet, daß z. B. die Verstrebungen am einen Ende des Stents anders verlaufen als am anderen Ende.

3. Aus einem Edelstahlrohr wird mittels Lasertechnik in der herkömmlichen und dem Fachmann vertrauten Weise ein Stent geschnitten. Die neue Form unterscheidet sich von der bisherigen dadurch, daß die Verstrebungen im Mittelteil des Stents anders verlaufen (eine andere Anordnung zeigen) als die Verstrebungen an den beiden Enden des Stents.

4. Aus einem sich verjüngenden Edelstahlrohr wird mittels Lasertechnik in der herkömmlichen und dem Fachmann vertrauten Weise ein Stent geschnitten. Die neue Form unterscheidet sich von der bisherigen durch die Verjüngung des Stents.

5. Aus Nitinol wird ein selbstexpandierender Stent in der dem Fachmann vertrauten Weise hergestellt, der eine oder mehrere der unter 1–3 genannten Eigenschaften, z. B. Verjüngung, Änderung der Symmetrie vom einen zum anderen Ende, aufweist.

6. Ein unbeschichteter in der Form symmetrischer oder asymmetrischer Stent kann zunächst mit einem Trägerpolymer (z. B. ein Polyurethan, erhältlich aus der Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4-4'-diisocyanat und Butandiol) beschichtet werden. Dieses Polymer ist derartig modifiziert, daß es an der Oberfläche derivatisierbare Gruppen, z. B. Amino, Hydroxyl- oder Carboxylgruppen trägt. Das Polymer wird in einem Lösemittel (z. B. Chloroform) gelöst und der Stent in die Polymerlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Polymerlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet. Alternativ dazu kann das Trägerpolymer mit Hilfe der Gasphasenabscheidung oder der Plasmapolymersation auf den Stent aufgebracht werden. Dieses

Verfahren beruht z. B. auf dem in der deutschen Offenlegungsschrift DE 196 04 173 A1 offenbarten Verfahren zur Erzeugung antithrombogener Oberflächen auf medizinischen Gegenständen. Bei diesem Verfahren wird ein funktionalisiertes Polymer durch Gasphasenbeschichtung bei erhöhten Temperaturen und reduzierten Drücken auf den metallischen Stentgrundkörper aufgebracht. Der nach 1. oder 2. beschichtete Stent wird mit einer Lösung des Derivatisierungsmittels, z. B. DTPA-Dianhydrid versetzt. Die Vorgehensweise ist dem Fachmann bekannt. Anschließend erfolgt die asymmetrische Umsetzung mit einem radioaktiven Metallisotop. Dazu kann der Stent jeweils mit den Enden in eine Lösung eines radioaktiven Metallsalzes, z. B. Re-188-Nitrat, eingetaucht werden, wobei der Mittelteil nicht eingetaucht wird. Nach einem Waschvorgang wird der gesamte Stent in eine Lösung von Calciumchlorid eingetaucht. Nun enthalten die Chelate an den beiden Enden Re-188 und der Mittelteil ist frei von Radioaktivität. Alternativ kann auch nur ein Ende radioaktiv gemacht werden oder nur der Mittelteil. Dies erfolgt durch Wahl der Reihenfolge des Eintauchens. Alternativ zu Calcium kann auch nicht radioaktives Rhenium verwendet und durch geeignete Wahl des Eintauchens können beliebige Teile des Stents radioaktiv markiert werden. Voraussetzung ist in allen Fällen, daß in der Form symmetrische Stents asymmetrisch beschichtet werden, während in der Form asymmetrische Stents auch symmetrisch beschichtet werden können.

7. Ein unbeschichteter in der Form symmetrischer oder asymmetrischer Metallstent wird an seiner Oberfläche durch Entfernen der Oxidschicht mittels Säure aktiviert. Anschließend wird der Stent in die Lösung eines radioaktiven Metallsalzes (enthaltend radioaktive Metallionen) eingetaucht. Das radioaktive Metall scheidet sich an der Oberfläche des Stents ab. Asymmetrische Beschichtung ist auf mehrere Arten möglich. Einmal kann nur ein Teil des Stents, z. B. die beiden Enden, von der Oxidschicht befreit werden (durch Eintauchen dieser Teile in die Säure) und anschließend mit radioaktivem Metall beschichtet werden. Zum anderen können aber auch Aktivierungs- und nachfolgende Desaktivierungsschritte wiederholt werden, so daß bestimmte "Muster" an abgeschiedenem Metall auf dem Stent erzeugt werden können. Die Desaktivierung (Erzeugung einer Oxidschicht, auf der sich radioaktives Metall nicht abscheiden kann) erfolgt durch Eintauchen des Stents oder Stentteils in oxidierende Lösung von z. B. Wasserstoffperoxid, Kaliumpermanganat, Mangandioxid, usw. Das Verfahren ist in der Anmeldung WO 98/48 851 offenbart.

8. Alternativ kann auch die Oxidschicht eines metallischen Stents nach dem Aufbrechen mit Säure mit Chlorsilanen derivatisiert werden. Diese Derivatisierung erfolgt asymmetrisch dergestalt, daß nur Teile des Stents derivatisiert werden, während die anderen Teile underivatisiert bleiben. Wenn die Chlorsilane endständige, evtl. geschützte aktive Gruppen, z. B. Aminogruppen, tragen, können diese Aminogruppen anschließend mit Komplexbildnern weiter umgesetzt werden, wie dies unter 6. bereits beschrieben ist. Der Stent kann dann durch diesen Prozeß mit einer asymmetrischen radioaktiven Oberfläche versehen werden.

9. Symmetrische oder asymmetrische Metallstents können auch mit einer Trägerschicht versehen werden, die Wirkstoffe (z. B. Arzneistoffe) enthält. Dabei sind mehrere Möglichkeiten gegeben. Symmetrische Stents

werden mit einer Trägerschicht versehen, die asymmetrisch angeordnet ist und/oder nicht an allen Stellen des Stents gleich ist und/oder nicht die gleiche Konzentration an Wirkstoff enthält und/oder nicht die gleiche Freigaberate für den Wirkstoff aufweist.

Die nötigen Arbeitsgänge zur Durchführung der oben prinzipiell beschriebenen Verfahren sind dem Fachmann bekannt. Spezielle Ausführungsformen sind detailliert in den Beispielen beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Stents lösen die eingangs beschriebene Aufgabe. Die erfindungsgemäßen Stents sind physiologisch gut verträglich.

Abb. 1 zeigt schematische Beispiele für aus identischen lokalen Symmetrieelementen (■) aufgebaute hochsymmetrische Stents. Das ausgefüllt gezeichnete lokale Symmetrieelement bedeutet nicht, daß die Stentstreben geschlossen sind. Es soll nur die Markierung eines Symmetriebausteins darstellen, das sich ständig wiederholt. Dabei kann das Symmetrieelement in sich selbst auch asymmetrisch sein, d. h. keinerlei Spiegelebenen oder Spiegelpunkte aufweisen.

Abb. 2 zeigt Beispiele für symmetrische (A–B) und für "asymmetrische" Stents (C–K).

Abb. 3 zeigt ein schematisches Beispiel für einen nur an den Enden (■) modifizierten, in der Form hochsymmetrischen Stent. Die ausgefüllt gezeichneten lokalen Symmetrieelemente bedeuten daher nicht, daß die Stentstreben geschlossen sind. Diese Stentsabschnitte können einen anderen Träger und/oder eine andere Oberfläche und/oder einen anderen Wirkstoff und/oder eine andere Wirkstoffkonzentration und/oder eine andere Freigaberate für den Wirkstoff enthalten und/oder aus einem anderen Material als der mittlere Stentabschnitt bestehen.

Abb. 4 zeigt ein schematisches Beispiel für einen an einer Hälfte (■) modifizierten, in der Form hochsymmetrischen Stent. Die ausgefüllt gezeichneten lokalen Symmetrieelemente bedeuten daher nicht, daß die Stentstreben geschlossen sind. Diese Stentsabschnitte können einen anderen Träger und/oder eine andere Oberfläche und/oder einen anderen Wirkstoff und/oder eine andere Wirkstoffkonzentration und/oder eine andere Freigaberate für den Wirkstoff enthalten und/oder aus einem anderen Material als der mittlere Stentabschnitt bestehen.

Abb. 5 ist eine Darstellung, bei der die asymmetrische Struktur der neuen Stents schematisch aufgezeigt wird.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand erläutern, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Beispiel 1

Unbeschichtete Stents – I

Stents werden mittels Laser aus einem Edelstahlrohr geschnitten. Die Form der Stents ist dadurch charakterisiert, daß sie bezüglich einer senkrecht zur Stentebene gedachten Spiegelebene nicht symmetrisch sind. Es werden Stents hergestellt, die an einem Ende mit einem dichten Netz von Streben beginnen, das zum anderen Ende hin immer größere Abstände zwischen den Streben erhält.

Beispiel 2

Unbeschichtete Stents – II

Stents werden mittels Laser aus einem Nitinolrohr ge-

schnitten. Die Anordnung der Stentstreben ist dadurch charakterisiert, daß sie an den beiden Enden des Stents anders verläuft als in der Mitte des Stents. Die "Dichte" der Streben ist an den Enden größer als im Mittelteil des Stents.

Beispiel 3

Unbeschichtete Stents – III

Stents werden mittels Laser aus einem Nitinolrohr geschnitten. Die Anordnung der Stentstreben ist dadurch charakterisiert, daß sie an den beiden Enden des Stents anders verläuft als in der Mitte des Stents. Die "Dichte" der Streben ist an den Enden kleiner als im Mittelteil des Stents.

Beispiel 4

Unbeschichtete Stents – IV

Stents werden mittels Lasertechnik aus einem sich verjüngenden Edelstahlrohr geschnitten. Die Anordnung der Stentstreben erfolgt nach einem sich wiederholenden, gleichmäßigen Muster.

Beispiel 5

Unbeschichtete Stents – V

Stents werden mittels Lasertechnik aus einem sich verjüngenden Nitinolrohr geschnitten. Die Anordnung der Stentstreben erfolgt nach einem sich wiederholenden, gleichmäßigen Muster.

Beispiel 6

Unbeschichtete Stents – VI

Stents werden mittels Lasertechnik aus einem sich verjüngenden Nitinolrohr geschnitten. Die Anordnung der Stentstreben erfolgt nach einem sich von einem zum anderen Ende verändernden Muster.

Beispiel 7

Stents mit Chelatbildnern an der Oberfläche – I

Ein Stent wird mit einem Trägerpolymer beschichtet, wie es dem Fachmann vertraut ist. Als Trägerpolymer wird Polyurethan verwendet, das durch Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat und Butandiol als Kettenverlängerer erhältlich ist. Um die Ausbeute an kopplungsfähigen Gruppen zu erhöhen, können in den einzelnen Bausteinen auch zusätzliche Funktionen, wie z. B. Aminogruppen, enthalten sein, die während der Polymerisation eventuell geschützt vorliegen können. Die Stents werden dadurch beschichtet, daß sie in eine 5%ige Chloroform-Lösung des Polymers eingetaucht werden. Danach läßt man sie einer Reinraum-Trockenkammer bei Zimmertemperatur trocknen. Die durchschnittliche Schichtdicke beträgt 20 µm. Die Derivatisierung mit Chelatbildnern erfolgt durch Umsetzung freier Aminogruppen mit dem Bisanhydrid von DTPA, wie es in der Literatur beschrieben und dem Fachmann geläufig ist. Nach der Trocknung wird der Stent jeweils an den beiden Enden (1/4 der Stentlänge) in eine Lösung eines nicht radioaktiven Metallsalzes, z. B. Eisenchlorid, Manganchlorid, Rheniumchlorid usw. eingetaucht, so daß das Metallchelate ein Metallion komplexieren kann. Anschließend wird der gesamte Stent in eine Lösung eines ra-

dioaktiven Metallsalzes, z. B. Re-188-Chlorid eingetaucht. Der bisher noch nicht mit Metallionen abgesättigte Mittelteil des Stents nimmt nun die Re-188-Ionen auf. Die beiden Stentenden, die bereits nicht-radioaktive Metallionen komplexiert haben, sind nicht mehr in der Lage, weitere, radioaktive Metallionen aufzunehmen. Nach dem Trocknen ist der Stent gebrauchsfertig. Er enthält nunmehr ausschließlich in der Mitte radioaktive Metallionen. Der radioaktive Bereich des Stents ist einfach dadurch steuerbar, wie tief die beiden Stentenden vorher in eine Lösung mit nicht-radioaktiven Metallionen eingetaucht worden sind.

Beispiel 8

Stents mit Chelatbildnern an der Oberfläche – II

Ein Stent wird, wie in Beispiel 6 beschrieben, mit einem Polymer mit reaktiven Aminogruppen beschichtet und anschließend mit Komplexbildnern derivatisiert. Der so vorbereitete Stent wird jeweils an den Enden (¼ der Stentlänge) in eine Lösung mit radioaktivem In-111-Chlorid eingetaucht. Die Komplexbildner nehmen dadurch radioaktive Metallionen auf. Danach wird der Stent mit Wasser gewaschen und vollständig in eine Lösung mit Calciumchlorid eingetaucht. Nach dem Waschen ist der Stent gebrauchsfertig. Er enthält ausschließlich an den Enden Radioaktivität. Das Ausmaß (die Konzentration und Verteilung auf dem Stent) wird durch die Eintauchtiefe und die Konzentration der radioaktiven Metallionen im Stent gesteuert.

Beispiel 9

Stents mit Chelatbildnern an der Oberfläche – III

Ein Stent wird, wie in Beispiel 6 beschrieben, mit einem Polymer mit reaktiven Aminogruppen beschichtet und anschließend mit Komplexbildnern derivatisiert. Das Aufbringen von Radioaktivität erfolgt wie in Beispiel 7 beschrieben mit der Ausnahme, daß der Stent nach dem ersten Schritt (Einbringen von radioaktiven Re-188-Ionen an den Enden bis ¼ der Stentlänge) in die Lösung eines Gammastrahlers (Metallionen mit Gammastrahlung) eingetaucht wird. Der Stent enthält nun an den Enden (¼ der Stentlänge) einen Betastrahler und in der Mitte einen Gammastrahler.

Beispiel 10

Stents mit Chelatbildnern an der Oberfläche – IV

Die Beschichtung eines Metallstents durch CVD-Polymerisation (CVD: Chemical Vapour Deposition) von 4-Amino-[2.2]-paracyclophan erfolgt in einer geeignet konzipierten Anlage. Die Anlage ist mit einer Argonbombe verbunden, da Argon als Trägergas fungiert. Die Argonzuleitung ist mit einem 380 mm langen Quarzglasrohr mit einem Außendurchmesser von 30 mm verbunden. Das Quarzglasrohr ist an seinem anderen Ende mit einem Edelstahlrezipienten verbunden. Das Quarzglasrohr ist frei schwebend in einem Dreizonenröhrofen gelagert, der eine beheizte Länge von 320 mm und einen Innendurchmesser von 32 mm besitzt. Alle drei Heizzonen lassen sich bis 800°C erhitzen. Der zu beschichtende Stent wird über das abnehmbare Schauglas auf dem Probenhalter fixiert. Anschließend wird der Reaktor wieder verschlossen und die Anlage wird durch Betätigung des Hauptschalters in Betrieb genommen. Gleichzeitig werden die beiden Kühlkreisläufe aktiviert, und die Rezipientenwand wird auf 100°C geheizt. Dann wird ein Porzellanschiffchen mit einer eingewogenen

Menge an Monomer in die Sublimationszone gestellt und diese wieder verschlossen. Der Reaktor wird dann auf einen Basisdruck von 0.03 mbar abgepumpt. Nun wird ein Trägergasstrom von 20 sccm eingestellt und anschließend ein Arbeitsdruck von 0.2 mbar vorgegeben. Man wartet nun so lange, bis sowohl der Trägergasfluß als auch der Arbeitsdruck konstant sind. Nun gibt man die gewünschte Pyrolysetemperatur von 680°C vor und wartet, bis diese Temperatur in der Pyrolysezone erreicht wird. Dann läßt man den Probenhalter mit einer Drehgeschwindigkeit von 20 U/min rotieren und erhitzt die Sublimationszone auf 290°C. Der Beschichtungsprozeß wird mit Hilfe des Schichtdickenmonitors verifiziert. Wenn die gewünschte Schichtdicke von 280 nm erreicht ist, kann der Beschichtungsprozeß beendet werden. Dazu werden die Ofenregler, der Drehmotor des Probenhalters und der Trägergasstrom ausgeschaltet, das Drosselventil geöffnet und noch einmal auf Basisdruck abgepumpt. Anschließend wird die Pumpe abgeschaltet, die Anlage über das Belüftungsventil belüftet und die Probe entnommen. Die Derivatisierung mit Komplexbildnern erfolgt wie bereits beschrieben durch Umsetzung der freien Aminogruppen auf dem Trägerpolymer mit DTPA-Dianhydrid. Nach der Trocknung erfolgt die Umsetzung mit einem radioaktiven Metallion wie beschrieben. Dazu wird der Stent zunächst an einem Ende (1/4 der Stentlänge) in die Lösung eines gammastrahlenden Metallions eingetaucht, anschließend gewaschen, und danach der Rest des Stents in die Lösung eines betastrahlenden Metallions (z. B. Re-188-Nitrat) eingetaucht. Nach Waschen und Trocknen ist der Stent gebrauchsfertig und kann wahlweise mit dem Gamma- oder dem Betastrahler voraus in das Blutgefäß eingesetzt werden.

Beispiel 11

Stents mit Chelatbildnern an der Oberfläche – V

Ein herkömmlicher Nitinolstent wird in einer 1N Salzsäure für 15 min auf 80°C erhitzt. Dabei wird die Oxidschicht an der Oberfläche des Stents zerstört. Anschließend wird der so vorbehandelte Stent jeweils an den beiden Enden (1/4 der Stentlänge) in eine Lösung von $\text{Cl-Si(CH}_3)_2\text{(CH}_2)_4\text{-NHCOCH}_3$ in Methylenchlorid eingetaucht. Dabei werden die an der Oberfläche entstandenen Ti-OH-Gruppen mit dem Chlorsilan derivatisiert. Anschließend wird die Acetylgruppe des Amins entfernt und wie in den oben genannten Beispielen mit DTPA-Dianhydrid umgesetzt. Anschließend erfolgt die weitere asymmetrische Umsetzung mit radioaktiven Metallsalzen wie bereits beschrieben. Die einzelnen Arbeitsschritte sind dem Fachmann vertraut.

Beispiel 12

Stents mit radioaktivem Metall auf der Oberfläche – I

Ein herkömmlicher Metallstent wird in Salzsäure eingetaucht. Dabei wird die Oxidschicht an der Oberfläche des Stents zerstört. Anschließend wird der so vorbehandelte Stent jeweils an den beiden Enden (1/4 der Stentlänge) in eine Lösung mit oxidierenden Eigenschaften, z. B. Wasserstoffsuperoxid, Mangandioxid, Kaliumpermanganat oder konzentrierte Salpetersäure eingetaucht. Dabei wird an den Stellen, die in die Lösung eintauchen, die Oxidschicht wiederhergestellt. Anschließend wird der gesamte Stent in die Lösung eines radioaktiven Metallsalzes, z. B. Re-188-Chlorid eingetaucht. Durch Abscheidung des edleren radioaktiven Metalles an dem weniger edlen Metall des Stents bildet sich an den von der Oxidschicht befreiten Teilen des Stents eine Schicht von radioaktivem Metall an der Stentoberfläche.

Die Abscheidung erfolgt jedoch nur an den Stellen, die kein Metalloxid enthalten (in der Mitte des Stents), also nicht an den Stellen, die durch Eintauchen in die oxidierende Lösung wieder oxidiert (desaktiviert) worden sind. Nach der Trocknung ist der Stent gebrauchsfertig.

Beispiel 13

Stents mit radioaktivem Metall auf der Oberfläche – II

Ein herkömmlicher Metallstent wird jeweils an den beiden Enden (1/5 der Stentlänge) in Salzsäure eingetaucht. Dabei wird die Oxidschicht an der Oberfläche des Stents zerstört. Anschließend wird der gesamte Stent in die Lösung eines radioaktiven Metallsalzes, z. B. Re-188-Chlorid eingetaucht. Durch Abscheidung des edleren radioaktiven Metalles an dem weniger edlen Metall des Stents bildet sich eine Schicht von radioaktivem Metall an der Oberfläche des Stents. Die Abscheidung erfolgt jedoch nur an den Stellen, die kein Metalloxid enthalten (an den Enden des Stents), also nur an den Stellen, die durch Eintauchen in Salzsäure aktiviert worden sind. Nach der Trocknung ist der Stent, der Radioaktivität nur an den beiden Enden (jeweils 1/5 der Stentlänge) enthält, gebrauchsfertig.

Beispiel 14

Stents mit eingebettetem Wirkstoff

Ein Metallstent wird senkrecht in eine Lösung eingetaucht, die ein suspendiertes oder gelöstes Polymer, z. B. Polylactid, und einen gelösten Wirkstoff, z. B. Iloprost und PEG-Hirudin, enthält. Anschließend wird der Stent aus der Lösung herausgezogen. Dieser Vorgang wird mehrmals wiederholt. Dabei ist die Orientierung des Eintauch- und Herausziehvorgangs immer identisch. Dadurch entsteht eine asymmetrische Beschichtung des Stents mit niedriger Beschichtungsdicke am oberen und hoher Beschichtungsdicke am unteren Ende. Nach dem Trocknen ist der Stent gebrauchsfertig.

Patentansprüche

1. Asymmetrische Stents, **dadurch gekennzeichnet**, daß ihre Form an einer Ebene, die in der Mitte des Stents senkrecht zur Stentachse verläuft und/oder an einer Ebene, die in der Stentachse verläuft und/oder an einem Symmetriezentrum in der Mitte des Stents nicht gespiegelt werden kann, und/oder daß deren Form sich nicht ausschließlich aus sich regelmäßig wiederholenden und/oder aneinandergereihten Symmetrieelementen aufgebaut ist und/oder fraktale Geometrie aufweist und/oder sich von einem zum anderen Ende hin verzweigt.
2. Stents gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie mit einem oder mehreren wirkstofftragenden und/oder freisetzenden Trägern versehen sind.
3. Stents gemäß Anspruch 2, wobei die Träger und/oder deren Eigenschaften ungleichmäßig über den Stent verteilt sind.
4. Stents, dadurch gekennzeichnet, daß ihre Form an einer Ebene, die in der Mitte des Stents senkrecht zur Stentachse verläuft, und/oder an einer Ebene, die in der Stentachse verläuft, und/oder an einem Symmetriezentrum in der Mitte des Stents gespiegelt werden kann, und/oder deren Form ausschließlich aus sich regelmäßig wiederholenden und/oder aneinandergereihten Symmetrieelementen aufgebaut ist, und deren Oberfläche

che mit einem oder mehreren wirkstofftragenden oder freisetgenden Trägern versehen sind, wobei die Träger und/oder deren Eigenschaften ungleichmäßig über den Stent verteilt sind.

5. Stents, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten, wobei die Konzentration und/oder Art der Wirkstoffe und/oder ihr Mischungsverhältnis und/oder ihre Freigaberate nicht überall gleich ist.

6. Stents, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine oder mehrere Polymerschichten mit oder ohne eingearbeitete und/oder auf der Oberfläche gebundene Wirkstoffe enthalten, wobei die Art der Polymere und/oder ihre Schichtdicke und/oder ihre Dichte und/oder die Art der Wirkstoffe und/oder ihre Konzentration und/oder ihr Mischungsverhältnis nicht überall gleich sind.

7. Stents gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Verteilung von Wirkstoffen in einer Trägerschicht nicht an allen Stellen identisch ist und/oder ihre Oberfläche asymmetrisch (nicht gleichmäßig) beschichtet ist und/oder die Konzentration und/oder Freigabe von Wirkstoffen nicht an jeder Stelle gleich ist.

8. Stents gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration und/oder Freisetzung des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe vom einen zum anderen Ende zunimmt.

9. Radioaktive Stents, dadurch gekennzeichnet, daß radioaktive Ionen von Chelatbildnern, die an der Oberfläche des Stents fixiert sind, gebunden werden, und daß die Verteilung der Radioaktivität auf dem Stent nicht überall gleich ist.

10. Radioaktive Stents gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß ein oder beide Enden keine Radioaktivität enthalten.

11. Radioaktive Stents gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Mittelteil keine Radioaktivität enthält.

12. Radioaktive Stents gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß ein oder beide Enden höhere Radioaktivität enthalten als die anderen Teile des Stents.

13. Radioaktive Stents gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Radioaktivität vom einen zum anderen Ende zunimmt.

14. Stent gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Stentgrundkörper ein aus Metall oder ein aus einem Polymer hergestellter Stent ist.

15. Stent gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der metallische Stentgrundkörper ein Wiktor-Stent, ein Palmaz-Schatz-Stent, ein Streck-Stent oder ein Nitinol-Stent ist.

16. Stent gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägerpolymer eines der folgenden Polymere ist: ein Polylactid, Polyglycolid, ein Polyurethanderivat, ein Polyamino-p-xylylenderivat, ein Organosilan, ein N-Vinylpyrrolidon, ein Polycrylat, ein Polymethylmethacrylat, ein Hydroxymethylmethacrylat, ein Mischpolymer aus N-Vinylpyrrolidon und Hydroxymethylmethacrylat, ein Polyamid, Polyester, Polycarbonat, Polysaccharid, ein Polyacrylamid, ein Polyethylen, ein Polyethylenoxid, ein Polyethylenglycol, ein Polypropylenoxid, ein Tetramethyldisiloxan, PVC oder ein PVC-Derivat, ein Polyvinyl-lactam, ein Polyethylenterephthalat, Silicon, Polysulfon, ein Polysulfonat oder ein Gemisch der vorgenannten Polymere.

17. Verfahren zur Herstellung asymmetrischer radioaktiver Stents, dadurch gekennzeichnet, daß ein Me-

tallstent mit einem Polymer beschichtet wird, das reaktive Gruppen an seiner Oberfläche enthält, an die ein Chelatbildner gekoppelt wird, und die asymmetrisch mit Radioaktivität dadurch versehen werden, daß sie nicht vollständig sondern nur zum Teil in eine Lösung mit einem oder mehreren radioaktiven Isotopen eingetaucht werden.

18. Verfahren zur Herstellung asymmetrischer radioaktiver Stents, dadurch gekennzeichnet, daß radioaktive Isotope dadurch auf die Oberfläche von Metallstents aufgebracht werden, daß zunächst die vorhandene Oxidschicht asymmetrisch entfernt wird und daß anschließend die radioaktiven Isotope durch Abscheidung an den von der Oxidschicht befreiten Stellen auf den Stent aufgebracht werden.

19. Verfahren zur Herstellung asymmetrischer radioaktiver Stents, dadurch gekennzeichnet, daß radioaktive Isotope dadurch auf die Oberfläche von Metallstents aufgebracht werden, daß zunächst die vorhandene Oxidschicht an den beiden Enden entfernt wird und daß anschließend die Metallatome des Stents mit reaktiven Silanen umgesetzt werden, die zusätzlich reaktive (zunächst geschützte) Gruppen enthalten, an die nach Entschützung Chelatbildner gekoppelt werden können, die radioaktive Isotope aus einer Lösung aufnehmen.

20. Verfahren zur Herstellung eines wirkstoffbeschichteten Stents, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung mit Trägerpolymer asymmetrisch erfolgt.

21. Verfahren gemäß Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägerpolymer durch Gasphasenbeschichtung oder Plasmapolymersation auf den Stentgrundkörper aufgebracht wird.

22. Verfahren gemäß Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägerpolymer durch wiederholtes senkrecht Eintauchen des Stents in eine Lösung oder Emulsion oder Suspension eines Polymers und anschließendes Herausziehen auf den Stent aufgebracht wird.

23. Verfahren zur Herstellung eines asymmetrischen Stents, dadurch gekennzeichnet, daß der Stent aus einem Rohr ausgeschnitten wird.

24. Verfahren gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Stent aus einem Edelstahlrohr mittels Lasertechnik ausgeschnitten wird.

25. Verfahren gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Stent aus einem Nitinolrohr mittels Lasertechnik ausgeschnitten wird.

26. Verfahren gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Stent aus einem Metallrohr mittels Lasertechnik ausgeschnitten und anschließend mit einem edleren Metall überzogen wird.

27. Verfahren zur Herstellung eines asymmetrischen Stents, dadurch gekennzeichnet, daß der Stent aus einem oder mehreren Drähten geflochten wird.

Hierzu 6 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

Abb. 1:

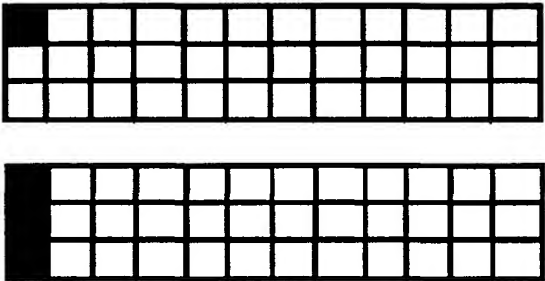
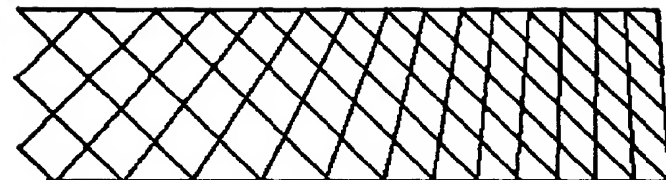
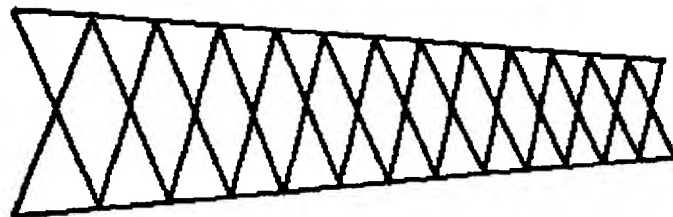
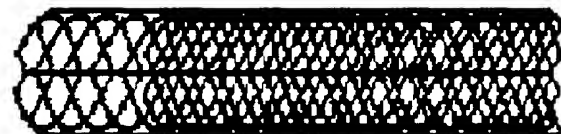
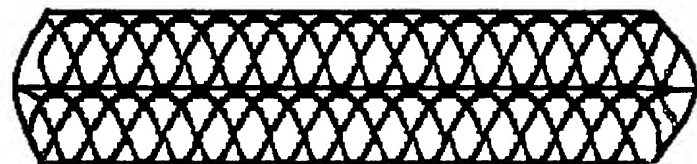
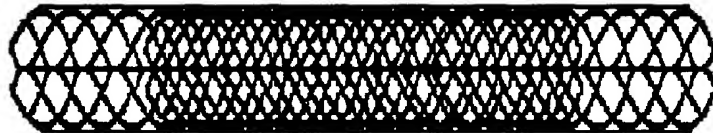
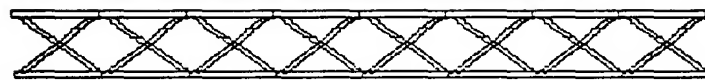
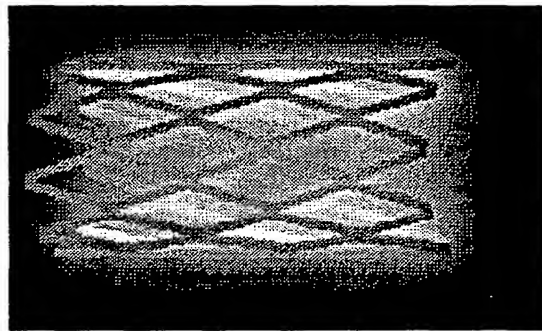


Abb. 2:



A

B

C

D

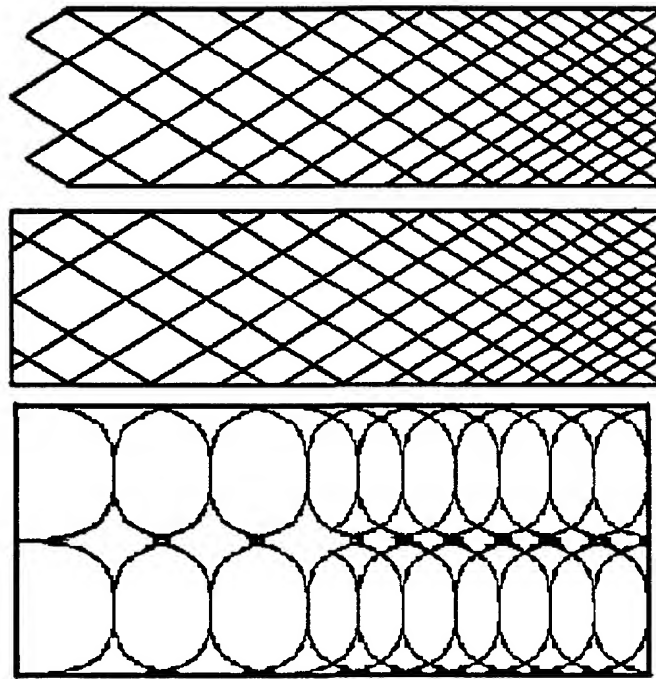
E

F

G

H

Abb. 2 (Fortsetzung):



I

J

K

Abb. 3:

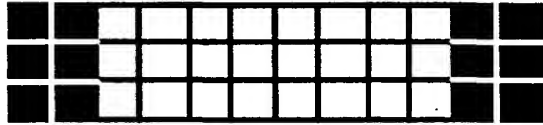


Abb. 4:

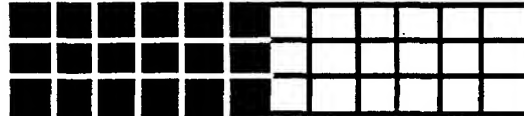


Abb. 5:

